

VŠB - Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra aplikované matematiky

Bakalářská práce

**Statistické prostředky pro podporu
léčby pacientů s roztroušenou
sklerózou mozkomíšní**

**Statistical inference for medical
treatment support of patients with
cerebrospinal sclerosis**

Zadání bakalářské práce

Téma: Statistické prostředky pro podporu léčby pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní
 Statistical inference for medical treatment support of patients with
 cerebrospinal sclerosis

Zásady pro vypracování:

Téma práce vychází z aktivní spolupráce s oddělením Intervenční neuroradiologie a angiologie z FN Ostrava - Poruba. FN Ostrava disponuje velkým množstvím dat pocházejících od pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. Tato data mohou lékařům zprostředkovat jistou výpověď, např. mohou posloužit za jistých okolností pro účely vyhodnocení různých skupin léčených pacientů v kontextu s aplikovanou metodikou léčení. Léčba závisí na mnoha vstupních faktorech, jako je např. genetická informace pacientů, místo bydliště, či pohlaví, atd.

Cílem práce je uspořádání těchto dat pro účely nalezení vhodného způsobu léčby pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšní, to vše na základě aktivní kooperace s ošetřujícími lékaři.

Postup práce:

1. Organizace, uspořádání a zpracování zdrojových neuroradiologických dat.
2. Vyčlenění a zvládnutí vybraných metod statistické indukce.
3. Aplikace metod statistické indukce pro účely vyhodnocení léčby.
4. Počítačová implementace.
5. Vyhodnocení výsledků, závěry, doporučení lékařům, konzultace s lékaři.

Seznam doporučené odborné literatury:

- R.Briš, M.Litschmannová, Statistika I, elektronické skriptum VŠB TUO, FEI, 2004
- Briš R., Litschmannová M., STATISTIKA II., E-learningový prvek pro podporu výuky odborných a technických předmětů, v rámci projektu CZ.O4.01.3/3.2.15.2/0326, VŠB TU Ostrava, 2007, ISBN 978-80-248-1482-7.

Poznámka:

Práce je koncipována tak, aby bylo možno v ní pokračovat v návazném magisterském stupni studia.

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracoval samostatně. Uvedl jsem všechny literární prameny a publikace, ze kterých jsem čerpal.

V Ostravě dne 04. května 2012

.....

Rád bych poděkoval vedoucímu mé bakalářské práce prof. Ing. Radimu Brišovi, CSc. za nabídnutou šanci a pomoc při vypracování.

Mé poděkování rovněž patří panu náměstkovi MUDr. Václavu Procházkovi, Ph.D. a RNDr. Kateřině Vítkové z Fakultní nemocnice Ostrava za trpělivost a objasňování nic neříkajících lékařských termínů.

A konečně bych také rád vyjádřil poděkování svým přátelům a rodině za vřelá slova podpory.

Abstrakt

Cílem této práce je ustanovit statistické metody, které budou využity pro zhodnocení dat studie léčby roztroušené sklerózy. Dále budou uvedeny příklady výpočtu pro zmíněné metody. Rovněž budou popsána jednotlivá data, jejich význam a vliv na celkový výsledek.

Klíčová slova

RS, roztroušená skleróza, CCSVI, deskriptivní statistika, dvouvýběrový test, párový test, kontingenční tabulka

Abstract

The goal of this project is to define statistical methods that are used for evaluation of cerebrospinal sclerosis treatment. Furthermore, examples of computation will be given for mentioned methods. The used data will also be described as well as their meaning and impact on the outcome.

Keywords

MS, multiple sclerosis, CCSVI, descriptive statistics, two sample test, paired test, contingency table

Seznam použitých symbolů a zkratek

CCSVI	chronická cerebrospinální venózní insuficience
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FNO	Fakultní nemocnice Ostrava
FSS	Fatigue Severity Scale
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MSIS-29	Multiple Sclerosis Impact Scale
RS	roztroušená skleróza
QoL	Quality of Life

Seznam obrázků

obr. 1: Lokalizace při pohledu zezadu	- 24 -
obr. 2: Lokalizace při pohledu shora	- 24 -
obr. 3: Lokalizace při pohledu z boku	- 25 -
obr. 4: Procentuální zastoupení mužů a žen	- 27 -
obr. 5: Krabicový graf pro VJI I.sin vleže průměr.....	- 27 -
obr. 6: Krabicový graf pro VJI I.sin vsedě průměr	- 28 -
obr. 7: Mozaikový graf	- 30 -
obr. 8: Bodový graf pro hodnocení MFIS skupiny B	- 41 -
obr. 9: Bodový graf pro hodnocení MSIS-29 skupiny B	- 42 -

Seznam tabulek

tab. 1: Plán kontrol.....	- 15 -
tab. 2: Vybrané údaje	- 26 -
tab. 3: Charakteristika náhodné veličiny.....	- 28 -
tab. 4: Schéma kontingenční tabulky	- 29 -
tab. 5: Kontingenční tabulka závislosti pohlaví na stupni EDSS	- 29 -
tab. 6: Typy chyb	- 32 -
tab. 7: Žilní průtoky pacientů ve skupině A.....	- 33 -
tab. 8: Žilní průtoky pacientů ve skupině A a B	- 34 -
tab. 9: Žilní průtoky pacientů ve skupině A a B seřazené podle velikosti.....	- 36 -
tab. 10: Skóre dotazníku FSS v etapě T0 a T3.....	- 37 -
tab. 11: Seřazené hodnoty X_i	- 39 -
tab. 12: Skóre dotazníkových šetření skupiny B v čase T0 a T3	- 40 -

Obsah

1.	Úvod.....	- 13 -
2.	Organizace randomizované pilotní studie.....	- 14 -
2.1.	Základní údaje	- 14 -
2.2.	Skupina A	- 14 -
2.3.	Skupina B	- 14 -
2.4.	Skupina C	- 14 -
2.5.	Dotazníky.....	- 15 -
3.	Roztroušená skleróza	- 16 -
3.1.	Základní informace.....	- 16 -
3.2.	Etiologie a výskyt v populaci	- 16 -
3.3.	Příznaky, průběh onemocnění a prognóza.....	- 17 -
3.4.	Klasifikace RS	- 17 -
3.4.1.	Remitentní - relabující (RR).....	- 17 -
3.4.2.	Sekundárně progresivní (chronicko-progresivní)	- 18 -
3.4.3.	Primárně progresivní	- 18 -
3.4.4.	Relabující progresivní	- 18 -
3.5.	Léčba	- 18 -
3.6.	CCSVI	- 19 -
4.	Statistické zpracování	- 20 -
4.1.	Úvod	- 20 -
4.2.	Statistický soubor	- 20 -
4.3.	Výběrový soubor	- 20 -
4.4.	Statistická proměnná.....	- 22 -
4.5.	Popis proměnných	- 23 -
4.6.	Charakteristika proměnných.....	- 25 -
4.7.	Kontingenční tabulky	- 29 -
4.8.	Testování hypotéz.....	- 31 -
4.8.1.	Chyby při testování	- 31 -
4.8.2.	Test dobré shody	- 32 -
4.8.3.	Dvouvýběrový t-test.....	- 33 -
4.8.4.	Dvouvýběrový Wilcoxonův test	- 35 -

4.8.5. Párový t-test	- 37 -
4.8.6. Párový Wilcoxonův test	- 38 -
4.8.7. Softwarová implementace	- 39 -
5. Závěr	- 43 -
6. Literatura.....	- 44 -
7. Přílohy.....	- 45 -
Dotazník FSS (Fatigue Severity Scale)	- 45 -
Dotazník MFIS (Modifikovaná škála vlivu únavy)	- 45 -
Dotazník MSIS-29 (Multiple Sclerosis Impact Scale).....	- 46 -
Dotazník kvality života při roztroušené skleróze (QOL).....	- 48 -
EDSS škála	- 53 -

1. Úvod

Cílem této práce je připravit půdu pro posouzení efektivity a bezpečnosti endovaskulární léčby CCSVI u pacientů s RS. Nejdříve bude objasněn průběh celé studie, poté bude přiblížena problematika RS a nakonec budou představeny jednotlivé statistické metody tak, jak byly definovány lékaři z FNO v oficiálním dokumentu, který byl předložen etické komisi ke schválení.

Cílem této práce není posouzení efektivity dané metody, jelikož studie stále probíhá, a proto není k dispozici dostatek údajů pro konečné zhodnocení.

2. Organizace randomizované pilotní studie

2.1. Základní údaje

Této studii se celkem zúčastní 200 pacientů. Všichni z nich podstoupí vstupní kontrolu a pokud splní všechna kritéria, budou přijati a zařazeni do náhodné skupiny pomocí statistického softwaru Medcalc. Ten rovněž těmto pacientům přiřadí randomizační číslo. Všichni tito pacienti budou sledováni po dobu 24 měsíců, během které budou docházet na pravidelná vyšetření v určených intervalech.

2.2. Skupina A

Tato skupina se nazývá *Kontrolní* a obsahuje polovinu pacientů, tedy 100. Pacienti v této skupině absolvují pouze standardní vyšetření a budou pokračovat v klasické léčbě RS beze změny v medikaci. Vyšetření absolvují po třech měsících od vstupu do studie, dále po šesti, dvanácti a čtyřiaadvaceti. Po 12 měsících, pokud splní kritéria pro endovaskulární výkon, budou přerazeni do skupiny C. Předpokládá se, že do skupiny C přejde zhruba 75 pacientů, ve skupině A jich tedy zůstane okolo 25.

2.3. Skupina B

Tato skupina obsahující druhou polovinu pacientů nese označení *Intervenční*. Pacienti v této skupině podstoupí proceduru katetrizační venografie a dále budou pokračovat ve standardní léčbě. Vyšetření v této skupině následuje jeden měsíc po zákroku, další je ve druhém, třetím, šestém, dvanáctém, osmnáctém a čtyřiaadvacátém měsíci.

2.4. Skupina C

Po roce od začátku studie a po splnění kritérií pro endovaskulární výkon bude mít zhruba 75 pacientů z kontrolní skupiny možnost přejít do této skupiny s označením *Intervenční II*. Pacienti podstoupí stejný zákrok jako skupina B na začátku. Tímto způsobem bude možné porovnat vliv včasnosti zákroku na stav pacienta. Kontroly v této skupině budou probíhat jeden měsíc po zákroku, následně tři, šest a dvanáct měsíců po absolvování operace.

Pro celkovou přehlednost jsou plány kontrol uvedeny v následující tabulce.

	Skup. A	Skup. B	Skup. C
T0	ano	ano	
T1		ano	
T2		ano	
T3	ano	ano	
T6	ano	ano	
T12	ano	ano	ano
T15			ano
T18		ano	ano
T24	ano	ano	ano

tab. 1: Plán kontrol

2.5. Dotazníky

Důležitou součástí této studie jsou dotazníky, které vyplňují pacienti. Představují subjektivní názor, který je v přímé opozici proti exaktním datům získaných z klinických vyšetření. Jedná se o dotazníky FSS, MFIS, MSIS-29 a QoL. FSS obsahuje 9 otázek, výsledek je vypočten jako aritmetický průměr. MFIS obsahuje otázek 21 a výsledkem je součet hodnot u všech otázek. Stejně vyhodnocení je použito i u MSIS-29, který obsahuje 29 otázek, a u QoL, který má otázek 52. Obecně platí, čím je menší hodnota výsledku, tím lépe.

3. Roztroušená skleróza

3.1. Základní informace

Roztroušená skleróza patří do skupiny autoimunitních onemocnění. V tomto případě imunitní systém člověka napadá centrální nervovou soustavu, tedy mozek a míchu, a způsobuje demyelinizaci neboli rozpad myelinových pochev. Myelin je izolační látka, která obaluje axony. Axony jsou dlouhé neuronové výběžky, pomocí kterých mezi sebou komunikují nervové buňky. Myelin urychluje vedení nervového vzruchu a rovněž chrání před přenosem vzruchu na okolní vlákna a struktury. Při RS je myelin napadán imunitním systémem a dochází k jeho zničení. Důsledkem je neschopnost axonů účinně přenášet nervové vzruchy.

Pojem skleróza pochází z řeckého slova skleros, které znamená tuhý. Odkazuje na vznik ložisek neboli plak, což jsou vlastně zjizvení v bílé hmotě na místech, kde zánět odezněl. Slovo roztroušená odkazuje na vznik více ložisek.

3.2. Etiologie a výskyt v populaci

Mezi nejrizikovější skupinu patří mladí dospělí, čemuž odpovídá věkové rozpětí od 20 do 40 let. Výskyt je častější u žen než u mužů, a to v přibližném poměru 2:1. Na 100 000 obyvatel připadá 2 až 150 pacientů. Primárně progresivní forma je nejběžnější u jedinců kolem padesáti let. Nad tento věk se rovněž poměr onemocnění u mužů a žen vyrovnává. Nejpostiženější rasou je europoidní, dále pak negroidní a nejmenší výskyt je zaznamenán u mongoloidní rasy.

Příčiny RS ještě nejsou přesně známy. Různé studie přinesly různé závěry, RS tedy nejspíše kombinuje jak faktory dědičnosti, tak faktory prostředí.

RS není přímo dědičné onemocnění, avšak výskyt onemocnění v rodině zvyšuje výskyt tohoto onemocnění u potomků. Nejvyšší riziko je v případě sourozenců, rodičů a dětí.

Infekční příčiny patří mezi další možné faktory vzniku RS. Tuto příčinu pokrývají dvě hypotézy. Jednak hygienická, která uvádí, že ochranou proti RS může být vystavení různým patogenům během dětství. RS by pak byla vyvolána autoimunitní reakcí spuštěnou u náchylných jedinců četnými infekčními mikroorganismy s rizikem rostoucím s věkem při infekci. Druhou hypotézou je prevalenční, která uvádí, že onemocnění je způsobeno patogenem, který je běžnější v oblastech s větším výskytem RS. Tento patogen je velmi běžný a u většiny jednotlivců způsobuje bezpříznakovou přetrvávající infekci. Ta způsobuje demyelinizaci pouze v několika případech a po mnoha letech po původní infekci. Z těchto dvou hypotéz si větší podporu získala hypotéza hygienická.

Faktory prostředí jsou rovněž patrné. Větší výskyt onemocnění je u lidí, kteří žijí dále od rovníku. S tím je spojována teorie, že výskyt RS je nepřímo úměrný vystavení slunečnímu

záření. Snížená produkce a příjem vitamínu D jsou hlavním vysvětlením tohoto jevu. Důkazy vlivu stresu jsou nedostatečné. Jako nezávislý rizikový faktor bylo prokázáno kouření. Vliv jiných toxinů a chemických látek vyskytujících se na pracovišti rovněž nebyl prokázán. Další studie rovněž nebyly schopny určit vliv očkování na rozvoj RS. Statistický předpoklad pro dnu je u pacientů s RS nižší, navíc u nich byla zjištěna nízká hladina kyseliny močové. Tento fakt vede k teorii, že kyselina močová, která chrání před oxidačním stresem, ochraňuje rovněž před RS. Data zkoumající rizikové faktory stravy a hormonů jsou zatím nedostatečná a neumožňují vyvození žádného závěru.

3.3. Příznaky, průběh onemocnění a prognóza

Mezi příznaky patří mravenčení, snížení citlivosti v rukou a nohách, poruchy koordinace pohybů a celková snížená pohyblivost. Dále se může objevit dvojité vidění nebo rychlé kmitání očí, potíže s řečí jako je špatná výslovnost a zadrhávání, zánět očního nervu, třes a závratě. Také se mohou objevit problémy s inkontinencí. Nejběžnějším příznakem je únava a celková slabost. Naopak mezi vzácné příznaky patří afázie, psychóza a epilepsie. Příznaky se ale mimo záchvaty nemusí vyskytovat vůbec.

Pro průběh RS je typické střídání dvou stavů. Relaps neboli ataka je stav, kdy dojde ke zhoršení stavu pacienta. Tvrdost dopadu ataky je různá. V nejlepším případě následuje úplná remise neboli návrat do stavu, ve kterém byl pacient před atakou. V tom nejhorším ataka zanechává trvalé poškození, po kterém už nedochází ke zlepšení stavu. Výskyt atak je u pacientů rovněž vysoce individuální, období mezi atakami může v některých případech trvat i desítky let. V tomto případě hovoříme o benigním průběhu onemocnění. Opakem je maligní průběh, kdy ataky jsou velmi časté a těžké, regenerace je minimální a rychle dochází k invaliditě.

Budoucí průběh onemocnění je závislý na pohlaví, věku, rase, prvotních symptomech a na stupni invalidity. Střední délka života pacientů se v posledních letech vyrovnala střední délce života zdravé populace. Skoro 40 % pacientů se dožije 70 let. U pacientů je rovněž vyšší výskyt sebevražd, až 15 % postižených RS. Zbýlých 45 % úmrtí je pak důsledkem onemocnění RS. Většina pacientů umírá se ztrátou schopnosti chodit, ovšem 90 % nemocných je schopno chůze po deseti letech od vypuknutí nemoci a 75 % po patnácti.

Pro objektivní posouzení stavu pacientů se používá EDSS. Tato stupnice má rozsah od nuly až po desítku s krokem 0,5.

3.4. Klasifikace RS

3.4.1. Remitentní - relabující (RR)

Jedná se o nejběžnější formu RS. Nemoc obvykle začíná touto formou. Její délka je zpravidla několik let, projevuje se výskytem atak, které trvají několik týdnů až měsíců. Až polovina nemocných nepovažuje obtíže za natolik závažné, aby museli navštívit lékaře.

Remise v tomto stádiu je částečná či úplná, organismus je tedy ještě schopen obnovy poškozeného myelinu někdy i bez podpory léčiv. Obnova myelinu nemůže nastat v oblastech s probíhajícím zánětem, který je reakcí imunitního systému, proto se na něj předepisují imunosupresiva. Toto stádium je jako jediné dobře ovlivnitelné léky. Lepší prognóza je podmíněná malým počtem atak a jejich lehkým průběhem.

3.4.2. Sekundárně progresivní (chronicko-progresivní)

Tato forma následuje po RR formě. Organismus v této fázi již vyčerpal své regenerační prostředky. Rovněž dochází k mírnému nárůstu invalidity. Padesát procent pacientů se do této formy dostane za 19 let od propuknutí nemoci. Účinnost léků u této formy je již horší a spíše záleží na životosprávě každého pacienta.

3.4.3. Primárně progresivní

Výskyt této formy převažuje u pacientů mezi 40. a 50. rokem života. V tomto stádiu již nedochází k běžným atakám, avšak stupeň invalidity se postupně zvětšuje. Léky je tato fáze velmi těžce ovlivnitelná.

3.4.4. Relabující progresivní

Jedná se o velmi vzácnou formu, která se vyskytuje převážně u pacientů nad 40 let. Po atakách nedochází ke zlepšení a neurologické postižení se po každém relapsu stupňuje. V této fázi je život pacienta ohrožen a využívá se veškerá dostupná léčba pro jeho záchranu bez ohledu na nežádoucí účinky.

3.5. Léčba

Pro RS zatím neexistuje účinná léčba, proto se volí terapie a medikace, jejímž primárním cílem je zmírnit obtíže spojené s touto nemocí, předcházet novým atakám, zpomalit postup onemocnění a zabránit invaliditě. Z léků se používají imunomodulační přípravky – interferon beta nebo glatirameracetát ve formě podkožních injekcí, u těžkých průběhů pak nitrožilně podávaná monoklonální protilátka natalizumab namířená proti molekule umožňující přestup lymfocytů přes hematoencefalickou bariéru. Dále se používají kortikoidy a imunosupresiva, výjimečně i cytostatika. Kortikoidy jsou navíc doplněny draslíkem, vitamíny a přípravky, které chrání žaludeční stěnu před nepříznivými účinky kortikoidů. Někteří pacienti rovněž vyhledávají alternativní léčbu i přes to, že žádná studie zatím neprokázala její účinnost. Mezi tento typ léčby patří diety, fytoterapie (bylinná léčba), marihuana a terapeutická cvičení jako tai chi a jóga.

3.6. CCSVI

Chronická cerebrální venózní insuficience je stav, kdy je zpomalen nebo blokován tok krve z páteře a mozku zpět do srdce. Tento stav je způsoben zúžením žil, které se o odtok krve starají. Týká se především krčních žil a vena azygos (nepárová žíla běžící zprava podél hrudní páteře). Když dojde k zúžení žil, krvi trvá delší dobu, než se vrátí zpět do srdce a časem dojde ke zpětnému toku, kdy se krev vrací do mozku či páteře. V tomto případě nastane únik červených krvinek a dalších látek do tkání mozku a páteře. V případě delšího zdržování krve v mozku dochází k pomalé dodávce živin a k pomalému odvádění neokysličené krve, což způsobuje nedostatek kyslíku neboli hypoxii. Tento stav je spojován s únavou při roztroušené skleróze. Vztah mezi CCSVI a RS poprvé popsal italský operatér Dr. Paolo Zamboni r. 2009. Dle jeho teorie způsobuje CCSVI usazování železa v mozku a poškozuje cévy. Toto poškození umožňuje imunitním buňkám překročit hematoencefalickou bariéru, která odděluje vnitřní prostředí mozku od cévního systému. Právě pronikání imunitních buněk přes tuto bariéru způsobuje likvidaci myelinu.

4. Statistické zpracování

4.1. Úvod

Slovo statistika má své kořeny v latinském slově *status* (stav). Ze spojení *status rei publicae* (stav věci veřejné) se vyvinulo italské slovo *státus* (stát), ze kterého byla v 16. a 17. století odvozena slova *státistico* (statistický, statistik) a poté *státistica* (statistika). Statistika jako věda pak vznikla z úředních zjišťování, univerzitní státovědy, politické aritmetiky a teorie pravděpodobnosti.

4.2. Statistický soubor

Při definování statistiky se zabýváme hromadnými jevy, což jsou události, které se vyskytují mnohokrát a rovněž se mohou vícekrát opakovat. Hromadné jevy dělíme na dva druhy. Při prvním opakovaně pozorujeme nějaké vlastnosti jednoho objektu (měření váhy, výšky, odporu atd.). V tomto případě se snažíme zjistit, popř. co nejpřesněji určit vlastnost daného objektu, nebo posoudit přesnost měřicího přístroje či pozorovatele.

U druhého typu hromadného jevu se snažíme určit vlastnosti nějaké množiny určené danými vlastnostmi. Naším cílem je charakterizovat pravidelnosti a souvislosti hromadných jevů a umožnit jejich vzájemné srovnání v prostoru a čase. V tomto případě je tedy nutné definovat množinu, jejíž vlastnosti chceme zkoumat. Množinu vybíráme tak, aby jednu sadu vlastností měla stejnou, a po druhé sadě vlastností požadujeme, aby se vyskytovala v různé míře. Pokud tedy máme identické vlastnosti prvků přesně stanoveny, hovoříme o této množině jako o *statistickém souboru*. Do statistického souboru může patřit množina osob, zvířat, pozemků, událostí atd. V našem případě je statistický soubor množina lidí postižených onemocněním RS. Jednotlivým prvkům říkáme *statistická jednotka*. Počet těchto statistických jednotek se nazývá *rozsah* daného statistického souboru. Rozsah našeho statistického souboru je tedy 200.

4.3. Výběrový soubor

Statistický soubor můžeme rozdělit na základní nebo výběrový. *Základní soubor*, nebo také *populace*, je souhrn všech prvků, které chceme podrobit statistickému zkoumání. Může se jednat o všechny občany ČR, všechny zaměstnance jednoho podniku atd. Vyšetřování celé populace přináší nejpřesnější výsledky, ale vzhledem k jejímu velkému rozsahu se jedná o velice pracnou a finančně náročnou záležitost. V našem případě by se jednalo o výzkum vlastností všech lidí trpících RS, což by bylo velmi náročné na množství lékařského personálu a vyšetřovací techniky. V těchto případech proto saháme po *výběrovém souboru*. Výběrový soubor se skládá z vybraných jednotek daného základního souboru, přičemž se snažíme

vybrat prvky tak, aby co nejlépe reprezentovaly danou populaci, jelikož na základě vlastností našeho výběrového souboru usuzujeme vlastnosti populace. Výběrový soubor můžeme získat buď záměrným výběrem, kdy reprezentativnost jednotlivých jednotek zajistí nějaký odborník, který na základě známých vlastností základního souboru a vlastního úsudku zvolí vhodné reprezentanty, nebo náhodným výběrem, při kterém má každá jednotka populace stejnou pravděpodobnost pro zařazení do výběru.

Pozn.: V následujícím textu se objeví příklady, kde budou aplikovány zmiňované metody. Výsledky těchto aplikací však nesmí být brány jako exaktní. Všechny metody jsou aplikovány na příliš malý vzorek, než aby měly nějakou vypovídající hodnotu. Na skutečné posouzení kvality léčby je nutné počkat na data, která budou k dispozici po dokončení studie.

V našem případě jsme přistoupili k náhodnému výběru, kdy prvek populace (všichni pacienti s RS) musí pro zařazení do výběrového souboru splnit následující podmínky:

- věk nad 18 let
- potvrzující vyšetření likvoru (mozkomíšního moku)
- $EDSS \in < 0; 6,5 >$ (viz příloha)
- diagnóza RS dle McDonald kritérií (viz příloha)
- R-R, sekundárně progresivní, primárně progresivní forma onemocnění
- přítomnost více než 3 ECD parametrů na duplexním dopplerovském vyšetření
- MR venograficky verifikována stenóza extrakraniální venózní cirkulace
- normální renální funkce ($urea \in \langle 2,8; 7,2 \rangle mmol/l$,
 $kreatinin \in \langle 53; 97 \rangle \mu mol/l$)
- podpis informovaného souhlasu
- 2 bariérová antikoncepce pro ženy ve fertilním věku

Naopak pacienti s následujícími vlastnostmi jsou z výběrového souboru vyloučeni:

- aktuální relaps onemocnění
- progrese onemocnění na terapii kortikoidy
- neurodegenerativní onemocnění jiné etiologie
- cerebrovaskulární onemocnění
- abnormální renální funkce ($urea \notin \langle 2,8; 7,2 \rangle mmol/l$,
 $kreatinin \notin \langle 53; 97 \rangle \mu mol/l$)
- nesouhlas k podpisu informovaného souhlasu
- alergie na kontrastní látky
- nemožnost katetrizačního přístupu v třísle do žilního systému
- těhotenství
- pacienti s abnormálním mentálním stavem

- pacienti s normálním dopplerovským vyšetřením a MRV vyšetřením
- pacienti bez potvrzené diagnózy RS
- užívání alkoholu nebo drog
- spontánní prodloužení koagulačních parametrů o více než 1/3 doby

4.4. Statistická proměnná

Každá statistická jednotka obsahuje několik vlastností, které ji popisují. Hodnoty, kterých můžou jednotlivé vlastnosti nabývat se nazývají *proměnné*. U proměnných je nutné si uvědomit, do jaké kategorie patří, protože ke každé kategorii jinak přistupujeme a jinak ji vyšetřujeme. Proměnné se tedy dělí následovně:

- kvalitativní - proměnná je vyjádřena slovně (např. pohlaví), dále se dělí podle možnosti uspořádání na:
 - nominální (jmenná) - nelze objektivně určit pořadí (např. barva, pohlaví)
 - ordinální (řadová) - lze je seřadit a určit jejich pořadí (např. velikost oblečení)
- nebo podle počtu variant, kterých mohou nabývat na:
 - alternativní - mají pouze dvě hodnoty (např. ano/ne, muž/žena)
 - množné - nabývají více jak dvou hodnot (např. barva)
- kvantitativní - proměnná je vyjádřena číslem, dá se měřit. Dělíme je na:
 - diskrétní - mohou nabývat konečného nebo spočetného množství variant (např. známka ve škole)
 - ♦ konečné - mohou nabývat konečného množství variant (např. známka ve škole)
 - ♦ spočetné - mohou nabývat spočetného množství variant (např. výška v centimetrech)
 - spojité - mohou nabývat libovolných hodnot z \mathbb{R} , či jeho podmnožin (např. váha)

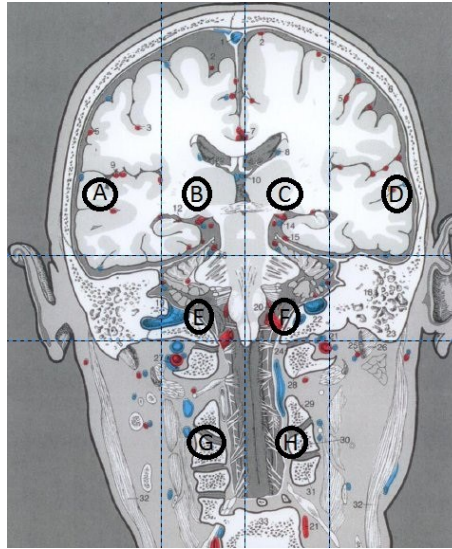
Je ovšem nutné podotknout, že mezi kvalitativními a kvantitativními proměnnými můžeme snadno přecházet. Třeba velikost oblečení (S, M, L, XL, XXL) můžeme nahradit číslem (1, 2, 3, 4, 5) a naopak známku ve škole (1, 2, 3, 4, 5) můžeme nahradit její slovní alternativou (výborně, chvalitebně, dobře...).

4.5. Popis proměnných

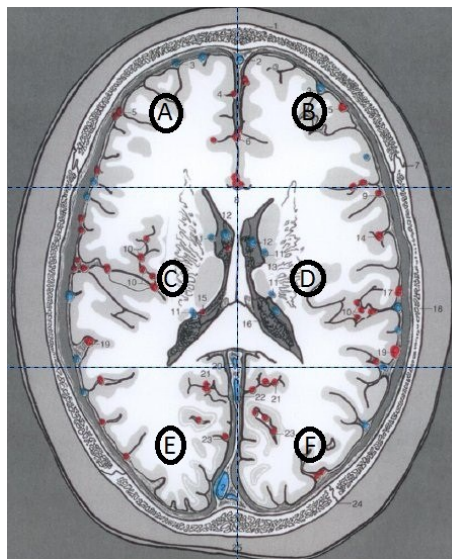
Lékaři z FNO pozorují velké množství vlastností pacientů, proto je třeba jednotlivé proměnné roztřídit a kategorizovat. Vlastnosti, které budou předmětem statistické analýzy jsou tyto:

- parametry duplexního dopplerovského vyšetření jugulárních a vertebálních žil:
 - VJI I.sin vleže průměr [cm] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VJI I.sin vleže průtok [cm/s] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VJI I.sin vleže plocha [cm²] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VV I.sin vleže průměr [cm] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VV I.sin vleže průtok [cm/s] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VV I.sin vleže plocha [cm²] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VJI I.dx vleže průměr [cm] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VJI I.dx vleže průtok [cm/s] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VJI I.dx vleže plocha [cm²] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VV I.dx vleže průměr [cm] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VV I.dx vleže průtok [cm/s] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VV I.dx vleže plocha [cm²] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VJI I.sin vsedě průměr [cm] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VJI I.sin vsedě průtok [cm/s] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VJI I.sin vsedě plocha [cm²] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VV I.sin vsedě průměr [cm] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VV I.sin vsedě průtok [cm/s] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VV I.sin vsedě plocha [cm²] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VJI I.dx vsedě průměr [cm] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VJI I.dx vsedě průtok [cm/s] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VJI I.dx vsedě plocha [cm²] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VV I.dx vsedě průměr [cm] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VV I.dx vsedě průtok [cm/s] - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - VV I.dx vsedě plocha [cm²] - **kvantitativní spojitá proměnná**
- parametry dotazníkových šetření:
 - FSS - **kvantitativní spojitá proměnná** s hodnotami z intervalu <1 ; 7 >
 - MFIS - **kvantitativní diskrétní proměnná** s hodnotami z intervalu přirozených čísel <21 ; 105>
 - MSIS-29 - **kvantitativní diskrétní proměnná** s hodnotami z intervalu přirozených čísel <29 ; 145>
 - QoL - **kvantitativní diskrétní proměnná** s hodnotami z intervalu přirozených čísel <52 ; 234>
- hodnota stupně postižení EDSS - **kvantitativní diskrétní proměnná**, která může nabývat těchto hodnot: { 0 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 ; 3 ; 3,5 ; 4 ; 4,5 ; 5 ; 5,5 ; 6 ; 6,5 ; 7 ; 7,5 ; 8 ; 8,5 ; 9 ; 9,5 ; 10 }
- počet plaků při MRI vyšetření - **kvantitativní diskrétní proměnná**
- počet atak RS - **kvantitativní diskrétní proměnná**

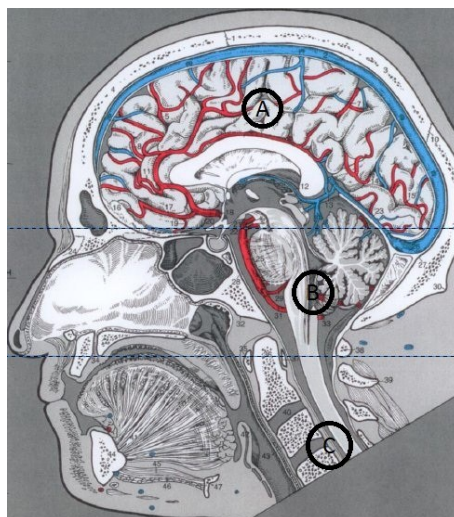
- lokalizace stenóz VJI a VV
- hladina vitaminu D - **kvantitativní spojitá proměnná**
- depozita FE:
 - počet - **kvantitativní diskrétní proměnná**
 - lokalizace - **kvalitativní nominální množná proměnná**, která bude vyjádřena jako souřadnice výskytu deposit oddělených pomlčkou pro jednotlivé průřezy (obr. 1, obr. 2, obr. 3), kód tedy může vypadat následovně: ABCD-AB-B



obr. 1: Lokalizace při pohledu zezadu



obr. 2: Lokalizace při pohledu shora



obr. 3: Lokalizace při pohledu z boku

- věk - **kvantitativní diskrétní proměnná**
- pohlaví - **kvalitativní nominální alternativní proměnná**
- délka trvání nemoci - **kvantitativní diskrétní proměnná**
- medikace - **kvalitativní nominální množná proměnná**
- laboratorní data:
 - leukocyty - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - destičky - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - trombocyty - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - APLy - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - železo v séru - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - ferritin - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - fibrinogen - **kvantitativní spojitá proměnná**
 - trombinový čas - **kvantitativní spojitá proměnná**

4.6. Charakteristika proměnných

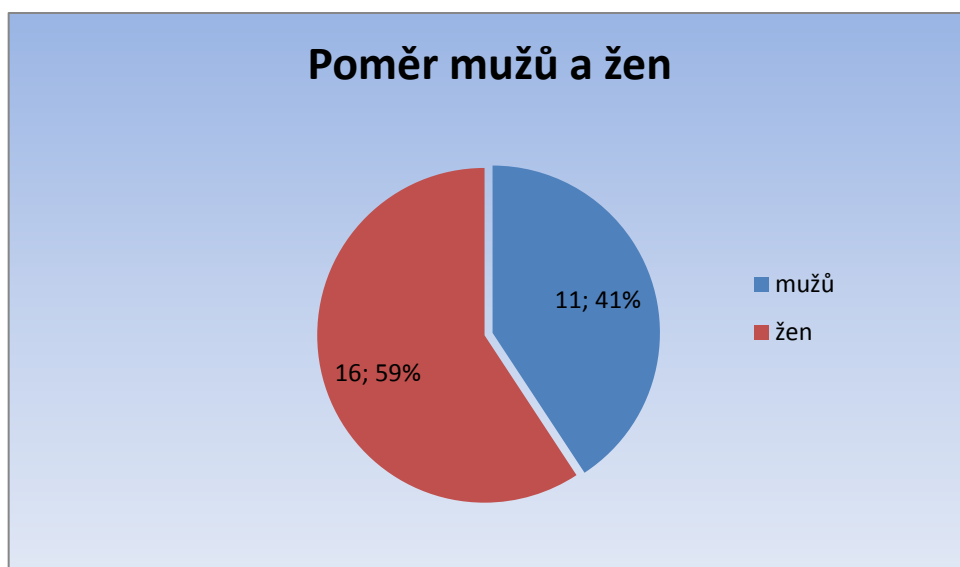
Pro základní popis souboru a snazší orientaci v datech použijeme metody deskriptivní statistiky. Z důvodu větší názornosti je aplikujeme na vybraná již získaná data, velikost vzorku je 27.

<i>pohlaví</i>	<i>věk</i>	<i>VJI I.sin vleže průměr [cm]</i>	<i>VJI I.sin vsedě průměr [cm]</i>
muž	38	0,78	0,69
muž	37	0,46	1,09
muž	39	1,12	0,43
muž	33	0,98	0,75
žena	41	0,83	0,38
žena	54	0,70	0,52

žena	38	0,71	0,30
žena	28	0,81	0,46
žena	33	0,55	0,24
muž	36	0,88	0,18
muž	27	0,56	0,07
žena	45	0,74	0,22
žena	52	1,07	0,46
žena	48	0,56	0,22
muž	49	0,69	0,26
žena	37	1,03	0,13
žena	42	0,78	0,13
žena	20	0,79	0,08
žena	31	0,66	0,29
žena	39	1,20	1,00
muž	47	0,35	0,00
muž	28	1,00	0,36
muž	35	0,80	0,25
muž	26	0,95	0,92
žena	29	0,76	0,40
žena	32	0,50	0,13
žena	46	1,00	0,25

tab. 2: Vybrané údaje

Kvalitativní data (pohlaví) popisujeme *četností* n_i (frequency), která určuje počet výskytu dané varianty kvalitativní proměnné. Rovněž můžeme určit i relativní četnost p_i (relative frequency), která určuje jakou část souboru zastupuje proměnná s danou variantou (uváděna je v procentech). Obě tyto hodnoty jsou nejlépe viditelné v koláčovém grafu (obr. 4).



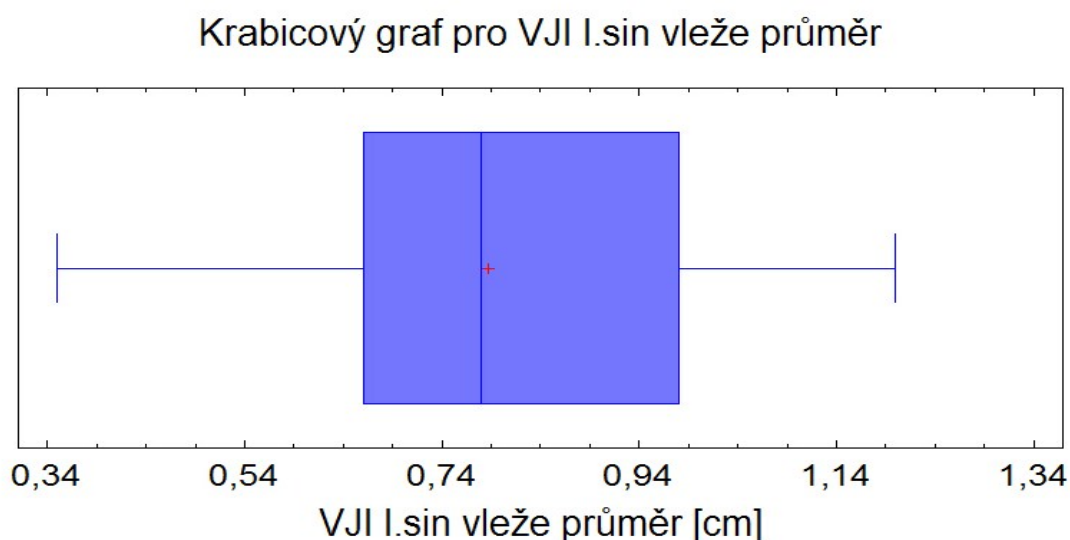
obr. 4: Procentuální zastoupení mužů a žen

Poslední charakteristikou je modus, neboli položka, která se v souboru vyskytuje nejčastěji. Z grafu jde jasně vidět, že modus našeho vybraného vzorku je žena, lidsky řečeno, v našem vzorku se vyskytuje nejvíce žen.

K popisu kvantitativních proměnných budeme používat aritmetický průměr daný

vztahem $\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$, kde n je rozsah našeho souboru a x_i jsou jednotlivé položky. Dále

použijeme medián, což je hodnota, která rozděluje soubor tak, že polovina hodnot souboru je menších než medián a polovina je větších (nebo rovna). Na tyto popisy je nejlepší použít statistický software, který nám rovněž vytvoří grafické vyjádření v podobě krabicového grafu (obr. 5).



obr. 5: Krabicový graf pro VJI I.sin vleže průměr

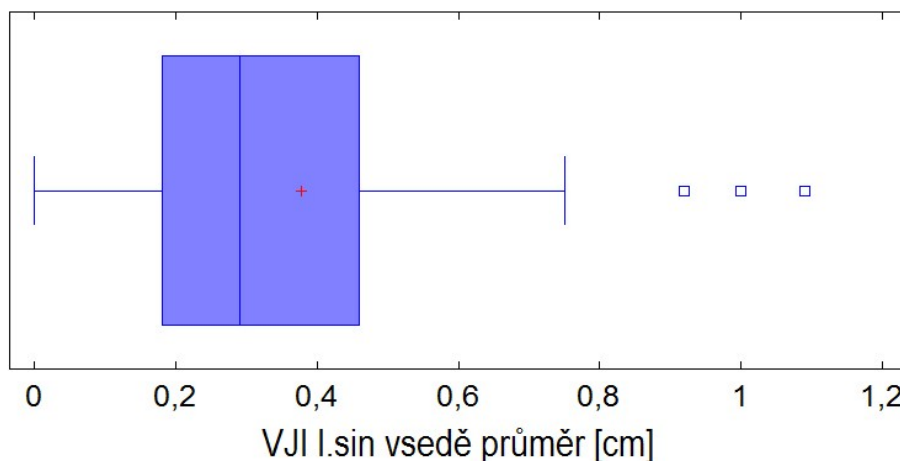
Levá svislá čára reprezentuje minimum, levá svislá strana obdélníku značí dolní kvartil (25% hodnot je menších než tento kvartil a zbytek, tj. 75% větších (nebo rovných)), pravá pak kvartil horní (75% hodnot je menších než tento kvartil a zbytek, tj. 25% větších (nebo rovných)). Svislá čára úplně vpravo symbolizuje maximum. Vertikální čára uvnitř obdélníku nám ukazuje polohu mediánu a červený křížek umístění průměru. Softwarovým výstupem je i tabulka, kde jsou tyto hodnoty zaznamenány.

Rozsah souboru	27
Průměr	0,787407
Standardní odchylka	0,211943
Variační koeficient	26,9166%
Minimum	0,35
Maximum	1,2
Rozpětí hodnot	0,85
Šikmost	-0,0764752
Špičatost	-0,497809

tab. 3: Charakteristika náhodné veličiny

Ještě zde uvedu graf pro sloupec vsedě, který nám zobrazí případ chybějící v předchozím grafu. Na tomto grafu (obr. 6) vidíme výskyt odlehlých pozorování (outliers). Pokud nastane tento případ, je důležité se rozhodnout, jak s těmito hodnotami naložit. Prvním krokem je ověřit, zda-li jsou data opravdu správná a zda-li nedošlo k chybě např. při přepisu. Pokud jsme si správnosti jisti, máme dvě možnosti jak s těmito odlehlými údaji pracovat. První možností je jednoduše je vyloučit z našeho souboru. Tím se ovšem můžeme připravit o informace popisující jevy, které nastávají s nízkou četností. Druhou možností je získat více údajů. Protože náš vzorek je pouze ilustrativní, nebudeme odlehlá pozorování vyjímát a prostě počkáme, dokud se neshromáždí větší počet dat. Je ovšem nutné počítat s alternativou, že tuto otázku budeme řešit znova, jakmile budeme mít k dispozici kompletní data.

Krabicový graf pro VJI I.sin vsedě průměr



obr. 6: Krabicový graf pro VJI I.sin vsedě průměr

4.7. Kontingenční tabulky

Kontingenční tabulka vzniká seřazením prvků výběru podle variant dvou kategoriálních znaků, označme si je jako X a Y . Znak X nabývá hodnot x_1, x_2, \dots, x_r a znak Y nabývá hodnot y_1, y_2, \dots, y_s . V kontingenční tabulce jsou uspořádány absolutní četnosti n_{ij} dvojice variant (x_i, y_j) , přičemž názvy jednotlivých variant znaků X a Y jsou uvedeny v hlavičce tabulky. Čísla n_i a n_j nazýváme marginální četnosti.

x/y	Y_1	Y_2	...	Y_s	\sum_j
X_1	n_{11}	n_{12}	...	n_{1s}	n_1
X_2	n_{21}	n_{22}	...	n_{2s}	n_2
\vdots	\vdots	\vdots		\vdots	...
X_r	n_{r1}	n_{r2}	...	n_{rs}	n_r
\sum_i	n_1	n_2	...	n_s	n

tab. 4: Schéma kontingenční tabulky

Jedna ze závislostí, které zajímají lékaře z FNO, je závislost pohlaví na klasifikaci míry hybnosti EDSS. V následující tabulce (tab. 5) můžeme vidět, jak taková tabulka vypadá.

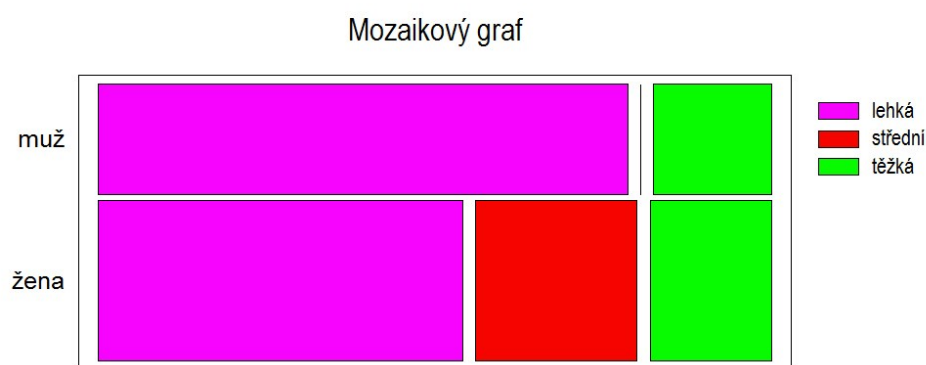
pohlaví/EDSS	lehká	střední	těžká	celkem
muž	9 33,33%	0 0,00%	2 7,41%	11 40,74%
žena	9 33,33%	4 14,81%	3 11,11%	16 59,26%
celkem	18 66,67%	4 14,81%	5 18,52%	27 100,00%

tab. 5: Kontingenční tabulka závislosti pohlaví na stupni EDSS

Řádky tabulky zastupují pohlaví, sloupce pak stupeň postižení podle EDSS, který jsem sloučil do skupin lehké, střední a těžké, kde lehké označuje klasifikaci od 0 do 2,5, střední od 3 do 4,5 a těžké od 5 do 7,5. Skupina od 8 do 10 zde není zaznamenána, jelikož se v našem vzorku vůbec nevyskytuje. Pokud se ovšem vyskytne, ponese označení velmi těžké.

V jednotlivých buňkách je na prvním řádku uveden absolutní výskyt, tedy např. v našem vzorku je 9 mužů s lehkými postižením. Druhý řádek označuje procentuální zastoupení této skupiny vůči celému souboru.

Pro grafické zobrazení se nejčastěji používá mozaikový graf, kde jednotlivé strany obdélníku tvoří četnosti položek.



obr. 7: Mozaikový graf

V rámci kontingenčních tabulek nás bude zajímat, jestli jsou jednotlivé řádky závislé. V našem ilustračním příkladě to znamená, že chceme zjistit, zda-li existuje závislost mezi pohlavím a daným stupněm postižení. Stanovíme si tedy nulovou hypotézu **H_0 : Stupeň postižení nezávisí na pohlaví pacienta**, vůči alternativě **H_A : Stupeň postižení závisí na pohlaví pacienta**. Pro toto testování nejčastěji používáme χ^2 test nezávislosti v kontingenční tabulce, který je založen na porovnávání empirických (pozorovaných) četností s četnostmi teoretickými, tj. takovými, které bychom očekávali v případě nezávislosti znaků X a Y. V případě, že jsou dvě diskrétní náhodné veličiny nezávislé, jsou jejich sdružené pravděpodobnosti rovny součinu příslušných marginálních pravděpodobností. Pokud tedy označíme očekávané četnosti E_{ij} , určíme je jako četnosti odpovídající součinu příslušných relativních marginálních četností:

$$E_{ij} = \left(\frac{n_i}{n} \cdot \frac{n_j}{n} \right) \cdot n = \frac{n_i \cdot n_j}{n}.$$

Jako testové kritérium použijeme náhodnou veličinu:

$$K = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^s \frac{(n_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}.$$

Pokud platí nulová hypotéza a pokud platí podmínky dobré aproximace (žádná z očekávaných četností E_{ij} nesmí být menší než 2 a alespoň 80% očekávaných četností E_{ij} musí být větší než 5), má náhodná veličina K přibližně χ^2 rozdělení s $(r-1)(s-1)$ stupni volnosti a dostaneme $p\text{-value} = 1 - \chi^2_{(r-1)(s-1)}$. My pro výpočet samozřejmě využijeme statistický software, který nám hodnotu $p\text{-value}$ přímo vypočte. Softwarový nástroj Statgraphics má tento test přímo implementován.

Pro náš příklad nám vyjde hodnota $p\text{-value} = 0,1836$. Naši hypotézu nezamítáme, tedy stupeň postižení nezávisí na pohlaví pacientů, ovšem nemáme splněny podmínky dobré aproximace, což je vzhledem k nízkému rozsahu souboru očekávatelné.

Závislost mezi pohlavím a EDSS je jen jednou z těch, které zajímají lékaře z FNO. Další, které budou pomocí kontingenčních tabulek zjišťovány, jsou:

- EDSS a věk
- EDSS a délka trvání nemoci
- EDSS a hodnocení dotazníkových šetření
- EDSS a počet plak
- EDSS a hodnoty likvoru
- EDSS a typ obstrukce
- typ obstrukce a délka trvání nemoci
- žilní průtoky vleže a vsedě
- žilní průtoky levých a pravých žil

4.8. Testování hypotéz

Hlavní otázka, kterou se budeme snažit zodpovědět je, zda-li testovaná metoda léčby skutečně funguje. Přesněji řečeno, budeme porovnávat získané hodnoty našich skupin a využitím konkrétních metod určíme, zda změny v parametrech těchto skupin jsou natolik statisticky významné, abychom mohli zamítnout vliv náhody a případné zlepšení či zhoršení mohli přisoudit testované metodice léčby. K tomu můžeme využít celou řadu testů. My využijeme jen některé. Ty, které jsou nejvhodnější, budou dále popsány, stejně jako jejich předpoklady a taktéž budou uvedeny příklady na již shromážděných datech. Všechny testy budou prováděny na **hladině významnosti $\alpha = 5\%$** .

4.8.1. Chyby při testování

Při testování hypotéz mohou nastat čtyři různé případy. Ke správnému rozhodnutí dospějeme tehdy, platí-li nulová hypotéza a my ji nezamítáme, nebo platí alternativní hypotéza a my nulovou hypotézu zamítneme. V prvním případě hovoříme o spolehlivosti

testu a značíme ji $1 - \alpha$. My naše hypotézy budeme testovat se spolehlivostí testu 95%, což znamená, že máme 95% pravděpodobnost rozhodnout se správně. Výhodou je, že si tuto hladinu určujeme sami, a je nám tedy předem známa. Ve druhém případě hovoříme o síle testu, značíme ji $1 - \beta$. Chyb se dopouštíme v případě zamítnutí nulové hypotézy i tehdy, je-li ve skutečnosti platná. Tuto chybu nazýváme **chyba I. druhu**, dopouštíme se jí s pravděpodobností α a nazýváme ji hladina významnosti. **Chybou II. druhu** značíme rozhodnutí, kdy nulovou hypotézu nezamítáme i přesto, že ve skutečnosti platí alternativa. Těto chyby se dopouštíme s pravděpodobností β .

Žádná z těchto chyb nelze zcela eliminovat, proto se alespoň budeme snažit postupovat tak, abychom tyto chyby měli co nejmenší. Bohužel pokud snížíme β , zvyšujeme zároveň hladinu významnosti a naopak. Musíme tedy najít ideální poměr těchto chyb. Spolehlivost testu si volíme sami. Sílu testu můžeme zvýšit volbou vhodné testovací metody. Nejlepším způsobem, jak snížit β je ale zvýšení rozsahu našeho výběrového souboru. V tomto případě snižujeme chybu II. druhu, aniž bychom zvyšovali chybu I. druhu.

		Naše zjištění	
		Nezamítáme H_0	Zamítáme H_0
Skutečnost	Platí H_0	Správně $1 - \alpha$: spolehlivost testu	Chyba I. druhu α : hladina významnosti
	Neplatí H_0	Chyba II. druhu β	Správně $1 - \beta$: síla testu

tab. 6: Typy chyb

4.8.2. Test dobré shody

Ke snížení chyb je potřeba volit i správné testovací metody. Čím lepší metoda, tím větší má sílu testu. Mezi testy, které disponují velkou silou testu, obvykle patří testy parametrické, které vyžadují určitý typ rozdělení. Pro naše zvolené testy vyžadujeme, aby náš výběrový soubor mohl být modelován **normálním rozdělením**. Testům, které toto porovnání umožňují, říkáme testy dobré shody. Budeme testovat hypotézu

H_0 : Teoretické a pozorované rozdělení se shoduje vůči alternativě

H_A : Teoretické a pozorované rozdělení se neshoduje.

Nejčastěji se pro tento účel používá χ^2 test dobré shody. Způsob, jak ručně postupovat při tomto ověřování, je uveden v [2]. My si vystačíme s tím, že daná metoda je implementována v programu Statgraphics, kde přímo dostaneme hodnotu p -value, na základě které rozhodneme o zamítnutí, či nezamítnutí nulové hypotézy.

Příklad:

Skup. A	0,46	0,88	0,35	0,95	0,70	0,71	0,81	0,55	0,74	0,79	0,66	1,20	0,76	0,50	1,00
----------------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

tab. 7: Žilní průtoky pacientů ve skupině A

Na výše uvedená data použijeme test v programu Statgraphics na určení, zda tato data můžeme modelovat normálním rozdělením. *P-value* nám v tomto případě vyjde 0,207767 na hladině významnosti 5%. My tedy nezamítáme nulovou hypotézu a můžeme tvrdit, že pro účely dalšího testování předpokládáme normalitu tohoto výběru.

4.8.3. Dvouvýběrový t-test

Nechť X_1, X_2, \dots, X_m je výběr z $N(\mu_1, \sigma^2)$ a necht' Y_1, Y_2, \dots, Y_n je výběr z $N(\mu_2, \sigma^2)$. Dále ať $m \geq 2, n \geq 2, \sigma^2 > 0$. Předpokládáme nezávislost obou výběrů.

Označíme výběrové průměry

$$\bar{X} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m X_i \qquad \bar{Y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Y_i$$

a výběrové rozptyly

$$S_X^2 = \frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^m (X_i - \bar{X})^2 \qquad S_Y^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2$$

Za těchto předpokladů platí následující věta.

Věta 1: Náhodná veličina $T = \frac{\bar{X} - \bar{Y} - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{(m-1)S_X^2 + (n-1)S_Y^2}} \sqrt{\frac{mn(m+n-2)}{m+n}}$ má rozdělení

t_{m+n-2} .

Důkaz viz. [1].

Při tomto testu budeme testovat hypotézu $H_0: \mu_1 - \mu_2 = \delta$, kde δ je libovolně dané číslo, nejčastěji volíme $\delta = 0$.

Alternativní hypotézu můžeme volit následovně:

$$1: \mu_1 - \mu_2 < \delta$$

$$2: \mu_1 - \mu_2 > \delta$$

$$3: \mu_1 - \mu_2 \neq \delta$$

Kromě normálnosti rozdělení je také nutné dodržet shodnost rozptylů (ovšem není nutné, abychom rozptyly znali, stačí jen znalost, že jsou shodné).

Je-li $|T| \geq t_{m+n-2}(\alpha)$, zamítáme hypotézu H_0 na hladině α .

Příklad:

V následující tabulce máme hodnoty VJI I.sin vleže průměr [cm] pro skupinu A, která nepodstoupila zákrok katetrizační venografie, a skupiny B, která tento zákrok absolvovala.

Skup. A	0,46	0,88	0,35	0,95	0,70	0,71	0,81	0,55	0,74	0,79	0,66	1,20	0,76	0,50	1,00
Skup. B	0,78	1,12	0,98	0,56	0,69	1,00	0,80	0,83	1,07	0,56	1,03	0,78			

tab. 8: Žilní průtoky pacientů ve skupině A a B

Použitím softwaru Statgraphics zjistíme, že data se řídí normálním rozdělením a rovněž jejich rozptyly můžeme považovat za shodné.

Nejdříve vypočteme výběrové průměry:

$$\bar{X} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m X_i = 0,7333,$$

$$\bar{Y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Y_i = 0,85.$$

Dále vypočteme příslušné výběrové rozptyly:

$$S_X^2 = \frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^m (X_i - \bar{X})^2 = 0,0507,$$

$$S_Y^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2 = 0,036.$$

Zformulujeme hypotézy:

$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$, tedy průtok krve se nezměnil.

Protože $\bar{X} < \bar{Y}$, zvolíme alternativu ve tvaru

$H_A: \mu_1 - \mu_2 < 0$, tedy průtok krve se zvýšil.

Spočítáme T :

$$T = \frac{\bar{X} - \bar{Y} - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{(m-1)S_X^2 + (n-1)S_Y^2}} \sqrt{\frac{mn(m+n-2)}{m+n}} = \frac{0,7333 - 0,85 - 0}{\sqrt{14*0,0507 + 11*0,036}} \sqrt{\frac{15*12*(15+12-2)}{15+12}} = -1,4327$$

$$|T| \geq t_{m+n-2}(\alpha) \Rightarrow |-1,349| \geq t_{23}(0,05) \Rightarrow 1,4327 \geq 2,0595$$

Protože ale výše uvedená rovnost neplatí, nezamítáme hypotézu H_0 , tedy průtok krve se nezměnil a zákrok na něj neměl zásadní vliv.

Pokud budou uvedené předpoklady splněny, použijeme tento test pro :

- parametry duplexního dopplerovského vyšetření
- laboratorní data

Pokud ovšem předpoklady tohoto testu splněny nebudou, použijeme pro výše uvedená data následující test.

4.8.4. Dvouvýběrový Wilcoxonův test

Nechť X_1, X_2, \dots, X_m je náhodný výběr ze spojitého rozdělení s distribuční funkcí F a necht' Y_1, Y_2, \dots, Y_n je na něm nezávislý náhodný výběr ze spojitého rozdělení s distribuční funkcí G . Je třeba testovat hypotézu $H_0: F = G$ proti alternativě $H_A: F \neq G$.

Všech $m+n$ veličin $X_1, X_2, \dots, X_m, Y_1, Y_2, \dots, Y_n$ (tzv. sdružený výběr) uspořádáme vzestupně podle velikosti. Označme T_1 součet pořadí hodnot X_1, X_2, \dots, X_m a T_2 součet pořadí hodnot Y_1, Y_2, \dots, Y_n . Pak platí

$$T_1 + T_2 = \frac{1}{2}(m+n)(m+n+1).$$

Nejdříve vyšetříme obecné vlastnosti testů tohoto typu. Položme pro stručnost $N = m+n$. Necht' R_i je pořadí i -té veličiny ze sdruženého výběru a necht' $a(i)$ je nějaká funkce definovaná pro $i = 1, 2, \dots, N$. Veličině $S = \sum_{i=1}^N c_i a(R_i)$ říkáme jednoduchá lineární pořadová statistika. Označme

$$\bar{a} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N a(i), \quad \bar{c} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N c_i,$$

$$\sigma_a^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [a(i) - \bar{a}]^2, \quad \sigma_c^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (c_i - \bar{c})^2.$$

Věta 2: Platí-li H_0 , pak $ES = N\bar{a}\bar{c}$, $\text{var } S = \frac{N^2}{N-1} \sigma_a^2 \sigma_c^2$.

Důkaz viz. [1].

Věta 3: Platí-li H_0 , pak $ET_1 = \frac{1}{2}m(m+n+1)$, $\text{var } T_1 = \frac{1}{12}mn(m+n+1)$.

Důkaz viz. [1].

Místo veličiny T_1 se zpravidla používá veličina $U_1 = mn + \frac{1}{2}m(m+1) - T_1$. Dále se zavede označení $U_2 = mn + \frac{1}{2}n(n+1) - T_2$. Přitom platí $U_1 + U_2 = mn$. Pokud $\min(U_1, U_2)$ je menší nebo rovno tabelované kritické hodnotě, zamítá se nulová hypotéza. Přitom se označení výběrů volí tak, aby platilo $m \geq n$.

Příklad:

Aplikujeme tuto metodu na předchozí příklad. Nejprve hodnoty seřadíme. Červeně jsou uvedeny hodnoty ze skupiny A, zeleně ze skupiny B.

<i>VJI I.sin vleže průměr [cm]</i>	0,35	0,46	0,50	0,55	0,56	0,56	0,66	0,69	0,70	0,71	0,74	0,76	0,78	0,78
<i>Pořadí</i>	1	2	3	4	5,5	5,5	7	8	9	10	11	12	13,5	13,5
<i>VJI I.sin vleže průměr [cm]</i>	0,79	0,80	0,81	0,83	0,88	0,95	0,98	1,00	1,00	1,03	1,07	1,12	1,20	
<i>Pořadí</i>	15	16	17	18	19	20	21	22,5	22,5	24	25	26	27	

tab. 9: Žilní průtoky pacientů ve skupině A a B seřazené podle velikosti

$$n(A) = m = 15 \quad n(B) = n = 12$$

$$T_1 = 179,5 \quad U_1 = mn + \frac{1}{2}m(m+1) - T_1 = 120,5$$

$$T_2 = 198,5 \quad U_2 = mn + \frac{1}{2}n(n+1) - T_2 = 59,5$$

Kritická hodnota uvedená v tabulce je 49. Protože neplatí $\min(U_1, U_2) = 59,5 \leq 49$, nezamítáme nulovou hypotézu stejně jako v předchozím příkladě.

4.8.5. Párový t-test

Předpokládejme, že $(Y_1, Z_1)', (Y_2, Z_2)', \dots, (Y_n, Z_n)'$ jsou na sobě navzájem nezávislé dvojrozměrné vektory. Dále dvojice Y_i a Z_i se stejným indexem i jsou závislé, neboť jsou zjišťovány na stejném objektu. Označme $X_1 = Y_1 - Z_1, \dots, X_n = Y_n - Z_n$. Rovněž předpokládáme, že Y a Z pocházejí z normálního rozdělení. Pak také X je výběrem z normálního rozdělení $N(\mu, \sigma^2)$. Předpokládáme, že žádný z parametrů μ a σ^2 není znám. Budeme testovat hypotézu $H_0: \mu = \mu_0$ proti alternativě $H_A: \mu \neq \mu_0$. Nejčastěji budeme volit $\mu_0 = 0$.

Věta 4: Je-li skutečná střední hodnota normálního rozdělení rovna μ , pak náhodná veličina $T = \frac{\bar{X} - \mu}{S} \sqrt{n}$ má t_{n-1} rozdělení.

Důkaz viz. [1].

Platí-li H_0 , dostaneme podle věty 4 a definice kritických hodnot t rozdělení

$$P \left[\left| \frac{\bar{X} - \mu_0}{S} \sqrt{n} \right| \geq t_{n-1}(\alpha) \right] = \alpha.$$

Postupujeme tedy tak, že vypočteme $T_0 = \frac{\bar{X} - \mu_0}{S} \sqrt{n}$. Pokud platí $|T_0| \geq t_{n-1}(\alpha)$, zamítáme H_0 .

Příklad:

V následující tabulce jsou uvedeny hodnoty dotazníku FSS pro pacienty skupiny B, tedy těch, kteří podstoupili zákrok, v časovém rozmezí 3 měsíců.

FSS T0 (Y)	2,33	5,22	6,33	5,22	6,33	1,33	2,22	3,44	4,44	4,11
FSS T3 (Z)	2,67	3,56	6,00	1,56	6,56	1,33	2,33	4,78	1,00	3,78
rozdíl (X)	-0,34	1,66	0,33	3,66	-0,23	0,00	-0,11	-1,34	3,44	0,33

tab. 10: Skóre dotazníku FSS v etapě T0 a T3

Pokud je rozdíl záporný, znamená to, že se pacient cítí hůře, pokud je kladný, cítí se pacient lépe a pokud je rozdíl nulový, nezaznamenal žádnou změnu. Data pochází z normálního rozdělení se shodným rozptylem (byl použit statistický software pro ověření).

Vypočteme:

$$\bar{Y} = 4,097 \quad \bar{Z} = 3,357 \quad \bar{X} = 0,74 \quad S_X = 1,657$$

Stanovíme $H_0: \mu_0 = 0$, tedy pacient vnímá svůj stav stejně proti $H_A: \mu_0 > 0$, neboli pacient vnímá zlepšení svého stavu.

$$T_0 = \frac{\bar{X} - \mu_0}{S} \sqrt{n} = \frac{0,74}{1,657} \sqrt{10} = 1,412$$

$$|T_0| \geq t_{n-1}(\alpha) \Rightarrow 1,412 \geq t_9(0,05) \Rightarrow 1,412 \geq 2,262$$

Tato rovnost samozřejmě neplatí, proto nemůžeme zamítnout hypotézu H_0 . Můžeme říci, že rozdíl není statisticky významný natolik, aby prokázal zlepšení stavu pacienta.

4.8.6. Párový Wilcoxonův test

V předchozím testu jsme předpokládali normalitu. Pokud tato podmínka není splněna, je třeba zvolit jiný test. My zvolíme párový Wilcoxonův test, který je založen na testování mediánu daného souboru.

Nechť X_1, X_2, \dots, X_n je náhodný výběr ze spojitého rozdělení s hustotou f , která je symetrická okolo bodu a , tedy a je rovno mediánu \tilde{a} . Budeme testovat hypotézu $H_0: \tilde{a} = a_0$ proti alternativě $H_A: \tilde{a} > a_0$. Nejčastěji budeme volit $\tilde{a} = 0$.

Položme $V_i = X_i - \tilde{a}$, kde $i = 1, 2, \dots, n$. Pokud obdržíme $V_i = 0$, obvykle příslušnou hodnotu X_i vypouštíme. Veličiny $|V_i|$ seřadíme vzestupně.

Jako R_i^+ označíme pořadí kladných veličin V_i a R_i^- pořadí záporných veličin V_i . Nechť $S^+ = \sum_{i=1}^n R_i^+$ a $S^- = \sum_{i=1}^n R_i^-$. Testové kritérium bude ve tvaru $T = \min(S^+, S^-)$. Pokud $T \leq w_n(\alpha)$, zamítáme hypotézu H_0 .

Příklad:

Zkusíme použít párový Wilcoxonův test pro předchozí příklad. Protože zvolíme $H_0: \tilde{a} = 0$, není třeba dopočítávat V_i , protože je v tomto případě stejné jako X_i . Musíme tedy seřadit hodnoty X_i vzestupně podle jejich absolutních hodnot.

V_i	-0,11	-0,23	0,33	0,33	-0,34	-1,34	1,66	3,44	3,66
pořadí	1	2	3,5	3,5	5	6	7	8	9

tab. 11: Seřazené hodnoty X_i

Medián pro tuto situaci vycházející z tab. 8 je \tilde{x} .

Jako alternativní hypotézu zvolíme $H_A: \tilde{x} > \tilde{x}_0$, tedy více jak polovina pacientů cítí zlepšení svého stavu.

$$S^+ = \sum_{i=1}^n R_i^+ = 31 \quad S^- = \sum_{i=1}^n R_i^- = 14$$

$$T \leq w_n(\alpha) \Rightarrow 14 \leq w_9(0,05) \Rightarrow 14 \leq 5.$$

Protože rovnost neplatí, nezamítáme nulovou hypotézu ani tímto testem. Můžeme říci, že 50% se cítí lépe a 50% hůře, což rozhodně nevypovídá nic o tom, zda-li léčba opravdu funguje.

Jeden z těchto testů bude použit pro následující data:

- změny parametrů duplexního dopplerovského vyšetření
- změny v laboratorních datech

4.8.7. Softwarová implementace

Používat výše uvedené postupy a ručně počítat hladiny jednotlivých testových statistik by bylo velice pracné a zdlouhavé, zvláště když zvážíme konečné množství dat. Pro tyto účely budeme používat již několikrát zmíněný software Statgraphics. Ten implementaci těchto metod přímo obsahuje, což nám značně ulehčí práci při finálním vyhodnocování. Rovněž je vhodné používat software MS Excel, který je schopnější ve vytváření grafů a správě tabulek (Příkladem může být rozdílnost potřebného formátování. V textových editorech je vhodnější některé tabulky uvádět v horizontální poloze, zatímco Statgraphics vyžaduje tabulky v poloze vertikální. MS Excel umožňuje velice jednoduchým postupem mezi těmito stavy přecházet.).

Lékaři z FNO si vyžádali prozatímní zhodnocení všech dotazníků. Zde proto uvedu, jak bude vypadat další doplňování této práce.

MFIS T0	MFIS T3	MSIS-29 T0	MSIS-29 T3
59	60	49	49
73	67	87	88
76	72	106	119
78	27	49	39
102	101	116	116
46	54	40	47
42	44	53	46
74	21	80	29
68	44	63	67

tab. 12: Skóre dotazníkových šetření skupiny B v čase T0 a T3

Prvním předpokladem, který je potřeba splnit, je normalita výběru. Otestujeme hypotézu

H_0 : Výběr pochází z normálního rozdělení proti

H_A : Výběr nepochází z normálního rozdělení.

Pro MFIS T0 $p\text{-value} = 0,238$

Pro MFIS T3 $p\text{-value} = 0,677$

Pro MSIS-29 T0 $p\text{-value} = 0,238$

Pro MSIS-29 T3 $p\text{-value} = 0,125$

V žádném případě nezamítáme H_0 na hladině významnosti 5% a pro další testování budeme výše uvedená data pokládat za výběr z normálního rozdělení.

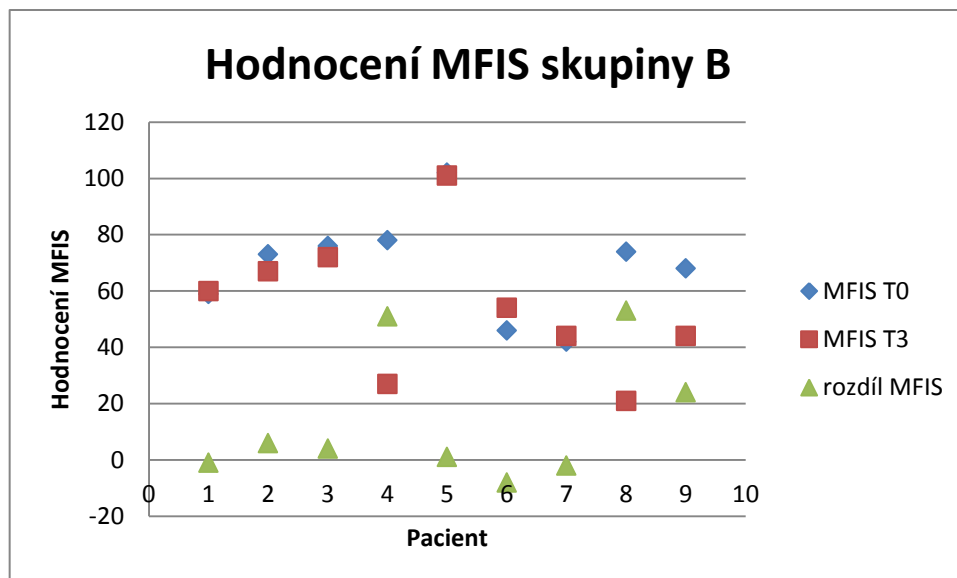
V dalším kroku chceme zjistit, zda-li pacienti pocítují po třech měsících od provedení zákroku zlepšení. Protože jednotlivé dvojice dat jsou závislé (jedná se o parametry téhož subjektu) přistoupíme k párovému testu. Navíc jsme prokázali i normalnost obou výběrů, proto můžeme použít párový t-test. Zformujeme nulovou hypotézu

$H_0: \mu = 0$, tedy pacienti nepocítují žádnou změnu.

Pro formulaci alternativní hypotézy je potřeba zjistit skutečnou střední hodnotu, ale i tuto informaci nám Statgraphics poskytuje. Protože $\bar{X} = 14,22$, zvolíme alternativu

$H_A: \mu > 0$, tedy pacienti pocítují zlepšení svého stavu.

Dostaneme $p\text{-value} = 0,0513$, kdy stále ještě nezamítáme H_0 na hladině významnosti 5%. Pacienti zlepšení svého stavu nepocítují.



obr. 8: Bodový graf pro hodnocení MFIS skupiny B

A nakonec uvedeme shrnutí hodnot ve formě bodového grafu. Zde vidíme, jak pacienti odpovídali. Pro připomenutí, vyšší hodnota znamená, že pacient pociťuje větší obtíže. Rovněž je důležité umístění zeleného trojúhelníčku. Záporná hodnota polohy znamená, že pacient pociťuje zhoršení svého stavu za uběhlé tři měsíce. Kladná naopak signalizuje zlepšení. Čím je vzdálenost od osy x větší, tím větší je také pocit změny stavu, jak jej vnímá daný pacient.

Stejný postup využijeme při zhodnocení dotazníků MSIS-29.

Protože jsme prokázali normalnost výběru, opět použijeme párový t-test.

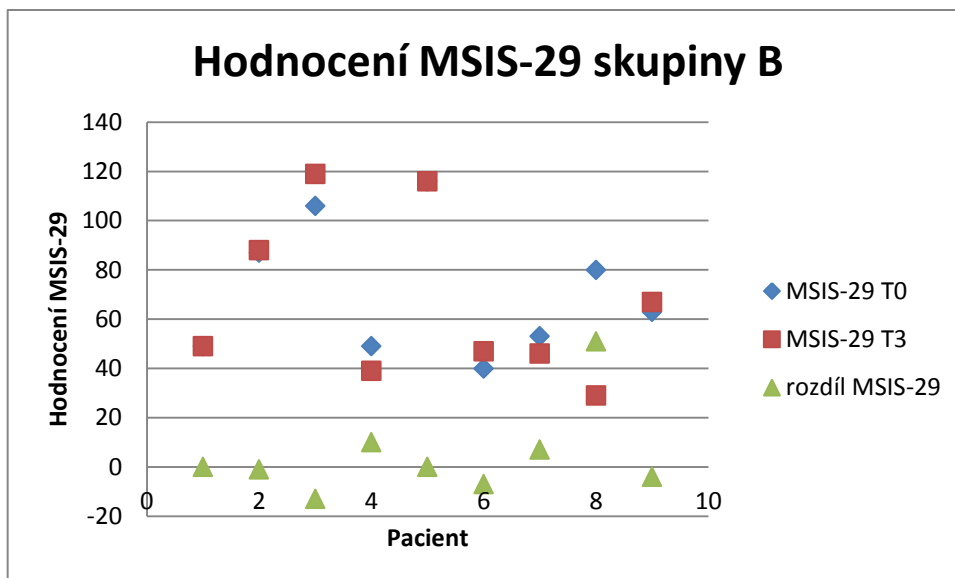
$H_0: \mu = 0$, tedy pacienti nepociťují žádnou změnu.

$$\bar{X} = 4,778$$

$H_A: \mu > 0$, tedy pacienti pociťují zlepšení svého stavu.

$$p\text{-value} = 0,232$$

Ani v tomto případě nezamítáme nulovou hypotézu na hladině významnosti 5% a můžeme prohlásit, že změny v dotazníkovém šetření nebyly statisticky natolik významné, aby prokázali, že pacienti pociťují zlepšení svého stavu. Situaci opět pro větší názornost ilustrujeme grafem.



obr. 9: Bodový graf pro hodnocení MSIS-29 skupiny B

Vidíme, že ani jeden z dotazníků (MFIS, MSIS-29, FSS, který byl použit jako ilustrační příklad pro párový t-test) neprokázali, že by pacienti, kteří podstoupili zákrok pocítovali statisticky významné zlepšení svého stavu. Pokud se ale podíváme na výsledek hodnocení MFIS, vidíme, že jsme k zamítnutí nulové hypotézy nebyli daleko. Je tedy dost možné, že jsme se dopustili chyby II. druhu. Hlavním doporučením je tedy zvýšit velikost našeho výběrového souboru, abychom tuto chybu mohli snížit.

5. Závěr

Cílem mé práce bylo identifikovat otázky, kterými se dále budeme zabírat, a navrhnout metody, kterými je budeme zodpovídat. Tato práce v podstatě slouží k objasnění problému RS matematikům a k objasnění problematiky statistických metod lékařům, jedná se tedy o přemostění, které usnadní další spolupráci s FNO. Tato práce stojí na počátku klinické studie a konečné stanovisko zaujme až poté, co budou k dispozici všechny zkoumané údaje. V podstatě každý den se může objevit požadavek na implementaci nové metody. Pokud se objeví požadavek na použití metody, která ani není obsažena v nějakém statistickém softwaru, bude navíc potřeba navrhnout algoritmus, který ji bude schopen implementovat.

6. Literatura

[1] ANDĚL, Jiří. *Statistické metody*. Praha 2 : MATFYZPRESS, 1998. 274 s. ISBN 80-85863-27-8.

[2] LITSCHMANNOVÁ, Martina. *Úvod do statistiky* [online]. Ostrava : [s.n.], 2011 [cit. 2011-03-20]. Dostupné z WWW: <http://mi21.vsb.cz/sites/mi21.vsb.cz/files/unit/uvod_do_statistiky.pdf>.

[3] CYHELSKÝ, Lubomír; KAHOUNOVÁ, Jana; HINDLS, Richard. *Elementární statistická analýza*. Praha : Management Press, 1996. 303 s. ISBN 80-85943-18-2.

[4] LENSKÝ, Petr. *Roztroušená skleróza mozkomíšní : nemoc, nemocný a jeho problémy*. Praha : Unie Roska, 1996. 115 s.

[5] JEDLIČKA, P. *Léčba roztroušené mozkomíšní sklerózy*. Vyd. 1. Praha 1 : Avicenum, 1991. 144 s. ISBN 80-201-0121-7.

[6] HAVRDOVÁ, Eva. *Roztroušená skleróza*. Vyd. 1. Praha : Triton, 1998. 100 s. ISBN 80-85875-79-9.

[7] *CCSVI in Multiple Sclerosis* [online]. 2010 [cit. 2011-03-12]. What is CCSVI?. Dostupné z WWW: <<http://www.ccsvi.co.uk/>>.

[8] *National Multiple Sclerosis Society* [online]. 2010 [cit. 2011-03-12]. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency (CCSVI). Dostupné z WWW: <<http://www.nationalmssociety.org/research/intriguing-leads-on-the-horizon/ccsvi/index.aspx>>.

[9] ALEXANDER, J. Steven, et al. *Multiple sclerosis and cerebral endothelial dysfunction: Mechanisms*. [s.l.] : Pathophysiology, 2010. 10 s.

7. Přílohy

Dotazník FSS (Fatigue Severity Scale)

Zakroužkujte prosím odpověď, jestliže si nejste jistí, kterou odpověď vybrat, prosím vyberte tu odpověď, která Vás popisuje nejlépe. Osoba, která Vám tento dotazník předložila, Vám může vysvětlit jakékoliv slovo nebo frázi, které nerozumíte.

Během minulého týdne jsem zjistil, že:	Skóre					
1. Moje motivace je nižší, když jsem unavený/á.	1	2	3	4	5	6
2. Cvičení mi přináší únavu.	1	2	3	4	5	6
3. Jsem lehce unavený/á.	1	2	3	4	5	6
4. Únava se střetává s mým fyzickým fungováním.	1	2	3	4	5	6
5. Únava mi způsobuje časté problémy.	1	2	3	4	5	6
6. Moje únava mi znemožňuje trvalé tělesné fungování.	1	2	3	4	5	6
7. Únava se střetává s provedením určitých povinností a odpovědností.	1	2	3	4	5	6
8. Únava patří mezi mé tři největší oslabující symptomy.	1	2	3	4	5	6
9. Únava se střetává s mou prací, rodinou, či společenským životem.	1	2	3	4	5	6

Dotazník MFIS (Modifikovaná škála vlivu únavy)

Tento seznam výroků popisuje, jak může člověka ovlivňovat únava. Únava je pocit fyzického vyčerpání a nedostatku energie, který čas od času zažívá většina lidí. U zdravotního stavu jako je RS se mohou pocity únavy objevovat častěji a mohou mít větší dopad než obvykle. Prosím přečtěte pečlivě každý výrok a zakroužkujte jedno číslo, které nejlépe vystihuje, jak často Vás v tomto směru v posledních 4 týdnech ovlivňovala únava. Prosím odpovězte na všechny otázky. Jestliže si nejste jistí, kterou odpověď vybrat, prosím, vyberte tu odpověď, která Vás popisuje nejlépe. Osoba, která Vám dotazník předložila Vám pomůže vysvětlit jakékoli slovo nebo frázi, které nerozumíte.

Kvůli mé únavě během posledních 4 týdnů...	Nikdy	Zřídka	Občas	Často	Téměř stále
1. jsem byl(a) méně pohotová.	0	1	2	3	4
2. jsem měl(a) potíže udržet pozornost po delší dobu.	0	1	2	3	4
3. jsem nebyl(a) schopen(a) jasně přemýšlet.	0	1	2	3	4
4. jsem byl(a) neobratný(á) a nekoordinovaný(á).	0	1	2	3	4
5. jsem byl(a) zapomětlivý(á).	0	1	2	3	4
6. jsem si musel(a) zvolnit při svých	0	1	2	3	4

fyzických aktivitách vlastní tempo.					
7. jsem byl(a) méně motivován(a) dělat cokoli, co vyžaduje fyzické úsilí.	0	1	2	3	4
8. jsem byl(a) méně motivován(a) účastnit se společenských akcí.	0	1	2	3	4
9. byla omezena moje schopnost dělat různé činnosti mimo domov.	0	1	2	3	4
10. jsem měl(a) potíže vynakládat fyzické úsilí po delší dobu.	0	1	2	3	4
11. jsem měl(a) potíže s rozhodováním.	0	1	2	3	4
12. jsem byl(a) méně motivován(a) dělat cokoli, co vyžaduje přemýšlení.	0	1	2	3	4
13. jsem cítil(a) svalovou slabost.	0	1	2	3	4
14. jsem se cítil(a) fyzicky nepohodlně.	0	1	2	3	4
15. jsem měl(a) potíže dokončit úkoly vyžadující přemýšlení.	0	1	2	3	4
16. jsem měl(a) potíže se uspořádat myšlenky při práci doma nebo v zaměstnání.	0	1	2	3	4
17. jsem měl(a) potíže dokončit úkoly vyžadující fyzické úsilí	0	1	2	3	4
18. bylo moje myšlení zpomalené.	0	1	2	3	4
19. jsem měl(a) potíže soustředit se.	0	1	2	3	4
20. jsem omezil(a) své fyzické aktivity.	0	1	2	3	4
21. jsem potřeboval(a) odpočívat častěji nebo po delší dobu.	0	1	2	3	4

Dotazník MSIS-29 (Multiple Sclerosis Impact Scale)

Následující otázky ukazují dopad RS na Váš **každodenní život** během posledních dvou týdnů. Pro každé prohlášení, prosím, zakroužkujte jedno číslo, které nejlépe popisuje Vaši situaci. Odpovězte, prosím, **všechny** otázky.

Jak v posledních 2 týdnech limitovala RS vaše schopnosti:						
		Vůbec	Málo	Mírně	Dost	Velmi
1.	Dělat fyzicky náročné úkoly?	1	2	3	4	5
2.	Chytit věci pevně (např. otevření	1	2	3	4	5

	kohoutku)?					
3.	Nosit věci	1	2	3	4	5
4.	Problémy s rovnováhou	1	2	3	4	5
5.	Obtíže pohybovat se kolem interiéru?	1	2	3	4	5
6.	Byl jste neohrabaný	1	2	3	4	5
7.	Ztuhlý	1	2	3	4	5
8.	Těžké ramena a / nebo nohy?	1	2	3	4	5
9.	Třes paží či nohou?	1	2	3	4	5
10.	Křeče v končetinách?	1	2	3	4	5
11.	Vaše tělo nemůže dělat to, co chcete dělat?	1	2	3	4	5
12.	Závislost na ostatních abyste mohl dělat své věci?	1	2	3	4	5
13.	Omezení v sociálních a volnočasových aktivitách doma?	1	2	3	4	5
14.	Byla jste vázána doma víc, než byste chtěli být?	1	2	3	4	5
15.	Máte obtíže rukou v každodenních úkolech?	1	2	3	4	5
16.	Omezil jste dobu, kterou jste strávil v práci nebo jinou denní aktivitu?	1	2	3	4	5
17.	Problémy při použití dopravního prostředku (např. automobil, autobus, vlak, taxi, atd.)?	1	2	3	4	5
18.	Trvá vám déle dělat	1	2	3	4	5

	věci?					
19.	Obtížnost dělat věci spontánně	1	2	3	4	5
20.	Museli jste jít na toaletu naléhavě?	1	2	3	4	5
21.	Pocit nevolnosti?	1	2	3	4	5
22.	Problémy se spánkem?	1	2	3	4	5
23.	Pocit psychické únavy?	1	2	3	4	5
24.	Obavy související s vaší RS	1	2	3	4	5
25.	Pocit úzkosti nebo napětí?	1	2	3	4	5
26.	Podrážděná, netrpělivý, nebo nervózní?	1	2	3	4	5
27.	Problémy soustředění?	1	2	3	4	5
28.	Nedostatek důvěry?	1	2	3	4	5
29.	Pocit deprese?	1	2	3	4	5

Dotazník kvality života při roztroušené skleróze (QOL)

Zakroužkujte prosím odpověď, jestliže si nejste jistí, kterou odpověď vybrat, prosím, vyberte tu odpověď, která Vás popisuje nejlépe. Osoba, která Vám tento dotazník předložila, Vám může vysvětlit jakékoliv slovo nebo frázi, které nerozumíte. Tento dotazník je zaměřen na Vaše zdraví a každodenní činnost. Odpovězte prosím na všechny otázky.

1. Řekl(a) byste, že Vaše zdraví je celkově (zakroužkujte jedno číslo):

Výtečné.....1
Velmi dobré.....2
Dobré.....3
Ucházející.....4
Špatné.....5

2. Jak byste hodnotil(a) své zdraví nyní ve srovnání se stavem před rokem? (zakroužkujte jedno číslo)

Mnohem lepší než před rokem.....1
 Poněkud lepší než před rokem.....2
 Přibližně stejné jako před rokem.....3
 Poněkud horší než před rokem.....4
 Mnohem horší než před rokem.....5

- 3- 12. Následující otázky se týkají činností, které někdy děláváte během typického dne. Omezuje nyní Vaše zdraví tyto činnosti? Jestliže ano, do jaké míry?

	Ano, omezuje hodně	Ano, omezuje trochu	Ne vůbec neomezuje
3. <u>Usilovné činnosti</u> , jako je běh, zvedání těžkých předmětů, provozování náročných sportů	1	2	3
4. <u>Středně namáhavé činnosti</u> jako posunování stolu, luxování, hraní kuželek, jízda na kole	1	2	3
5. Zvedání nebo nošení běžného nákupu	1	2	3
6. Vyjít po schodech <u>několik pater</u>	1	2	3
7. Vyjít po schodech jedno patro	1	2	3
8. Předklon, shýbání, poklek	1	2	3
9. Ujít <u>více než kilometr</u>	1	2	3
10. Ujít <u>několik set metrů</u>	1	2	3
11. Ujít sto metrů	1	2	3
12. Koupání doma nebo oblékání bez cizí pomoci	1	2	3

- 13-16. Setkal(a) jste se v posledních 4 týdnech s některým z dále uvedených problémů při práci nebo při běžné denní činnosti kvůli zdravotním potížím?

	Ano	Ne
13. Zkrátil se čas, který jste věnoval(a) práci nebo činnosti?	1	2
14. Udělal (a) jste méně, než jste chtěl(a)?	1	2
15. Byl(a) jste omezen(a) v <u>druhu práce</u> nebo jiných činností?	1	2
16. Měl(a) jste <u>potíže</u> při práci nebo jiných činnostech (například jste musel(a) vynaložit zvláštní úsilí)?	1	2

17-19. Setkal(a) jste se v posledních 4 týdnech s některým z dále uvedených problémů při práci nebo při běžné denní činnosti kvůli nějakým emočním potížím (například pocitu deprese nebo úzkosti)?

	Ano	Ne
17. Zkrátil se <u>čas</u> , který jste věnoval(a) práci nebo jiné činnosti?	1	2
18. Udělal(a) jste <u>méně</u> , než jste chtěl(a)?	1	2
19. Byl(a) jste při práci nebo jiných činnostech méně <u>pozorný (pozorná)</u> než obvykle?	1	2

20. Do jaké míry bránily Vaše zdravotní nebo emoční potíže Vašemu normálnímu společenskému životu v rodině, s přáteli, se sousedy nebo v širší společnosti v posledních 4 týdnech? (zakroužkujte jedno číslo)

Vůbec ne..... 1
Trochu.....2
Mírně.....3
Poměrně dost..... 4
Velmi silně.....5

21. Jaké velké bolesti jste měl(a) v posledních 4 týdnech? (zakroužkujte jedno číslo)

Žádné.....1
Velmi mírné.....2
Mírné.....3
Střední.....4
Silné.....5
Velmi silné.....6

22. Do jaké míry Vám bolesti bránily v práci (v zaměstnání i doma) v posledních 4 týdnech?

Vůbec ne.....1
Trochu..... 2
Mírně.....3
Poměrně dost.....4
Velmi silně.....5

23-32. Následující otázky se týkají toho, jak jste se cítil(a) a jak se Vám dařilo v posledních 4 týdnech. U každé otázky označte prosím takovou odpověď, která nejlépe vystihuje, jak jste se cítil(a).

Jak často v posledních 4 týdnech....	Pořád	Většinou	Dost často	Občas	Málokdy	Nikdy
23. jste se cítil(a) pln(a) elánu?	1	2	3	4	5	6
24. jste byl(a) velmi nervózní?	1	2	3	4	5	6
25. jste měl(a) tak smutnou náladu, že Vás nic nemohlo rozveselit?	1	2	3	4	5	6

26. jste pocítoval(a) klid a pohodu?	1	2	3	4	5	6
27. jste byl(a) pln(a) energie?	1	2	3	4	5	6
28. jste se cítil(a) skleslý(á) a sklíčený(á)?	1	2	3	4	5	6
29. jste se cítil(a) vyčerpan(á)?	1	2	3	4	5	6
30. jste byl(a) šťastný (šťastná)?	1	2	3	4	5	6
31. jste se cítil(a) unaven(á)?	1	2	3	4	5	6
32. jste se ráno po probuzení cítil(a) odpočatý (odpočatá)?	1	2	3	4	5	6

23. Jak často v posledních 4 týdnech bránily Vaše zdravotní nebo emoční potíže Vašemu společenskému životu (jako např. návštěvám přátel, příbuzných atd.)? (zakroužkujte jedno číslo)

Pořád.....1
Většinou.....2
Občas.....3
Málokdy.....4
Nikdy.....5

CELKOVÉ ZDRAVÍ

34-37. Zvolte prosím, takovou odpověď, která nejlépe vystihuje, do jaké míry pro Vás platí každé z následujících prohlášení:

	Určitě ano	Většinou ano	Nejsem si jist(a)	Většinou ne	Určitě ne
34. Zdá se, že onemocním poněkud snadněji než jiní lidé	1	2	3	4	5
35. Jsem stejně zdrav(a) jako kdokoliv jiný	1	2	3	4	5
36. Očekávám, že se zdraví zhorší	1	2	3	4	5
37. Mé zdraví je perfektní	1	2	3	4	5

Nesnáze spojené se zdravotním stavem

(zakroužkujte jedno číslo na každé řádce)

Jak často v posledních 4 týdnech...	Pořád	Většinou	Dost často	Občas	Málokdy	Nikdy
38. jste byl(a) deprimován(a) svými zdravotními problémy?	1	2	3	4	5	6
39. jste se cítil(a) frustrován(a) – tj. zklamán(a) a otráven(a) svým zdravím?	1	2	3	4	5	6
40. jste si dělal(a) starosti se svým zdravím?	1	2	3	4	5	6
41. jste měl(a) pocit, že Vás Vaše zdravotní problémy tíží?	1	2	3	4	5	6

Poznávací (kognitivní) funkce
(zakroužkujte jedno číslo na každé řádce)

Jak často v posledních 4 týdnech...	Pořad	Většinou	Dost často	Občas	Málokdy	Nikdy
42. jste měl(a) potíže se soustředěním a přemýšlením?	1	2	3	4	5	6
43. pro Vás bylo obtížné udržet pozornost u nějaké činnosti na delší dobu?	1	2	3	4	5	6
44. jste měl(a) potíže s pamětí?	1	2	3	4	5	6
45. se jiní lidé, např. členové Vaší rodiny nebo Vaši přátelé, všimli, že máte potíže s pamětí nebo soustředěním?	1	2	3	4	5	6

Sexuální aktivita

46-50. Následující skupina otázek se týká Vaší sexuální aktivity a Vaší spokojenosti se sexuální aktivitou. Odpovězte co nejpresněji na otázky o své sexuální aktivitě pouze během posledních 4 týdnů.

Do jaké míry pro Vás představovala každá z níže uvedených situací problém v posledních 4 týdnech? (zakroužkujte jedno číslo na každé řádce)

MUŽI	Žádný problém	Malý problém	Určitý problém	Velký problém
46. Nedostatek zájmu o sex	1	2	3	4
47. Potíže s dosažením nebo udržením erekce	1	2	3	4
48. Potíže s dosažením orgasmu	1	2	3	4
49. Schopnost uspokojit sexuální partnerku (sexuálního partnera)	1	2	3	4

ŽENY	Žádný problém	Malý problém	Určitý problém	Velký problém
46. Nedostatek zájmu o sex	1	2	3	4
47. Nedostatečné zvlhčování pochvy	1	2	3	4
48. Potíže s dosažením orgasmu	1	2	3	4
49. Schopnost uspokojit sexuální partnerku (sexuálního partnera)	1	2	3	4

50. Jak jste byl(a) celkově spokojen(a) se svou sexuální aktivitou v posledních 4 týdnech? (zakroužkujte jedno číslo)

Velmi spokojen(a).....1
 Spíše spokojen(a).....2
 Ani spokojen(a) ani nespokojen(a).....3

Spíše nespokojen(a).....4
 Velmi nespokojen(a).....5

51. Do jaké míry bránily v posledních 4 týdnech problémy se stolicí nebo s funkcí močového měchýře Vašemu normálnímu společenskému životu v rodině, s přáteli, se sousedy nebo v širší společnosti? (zakroužkujte jedno číslo)

Vůbec ne.....1
 Trochu.....2
 Mírně.....3
 Poměrně dost.....4
 Velmi silně.....5

52. Do jaké míry Vám v posledních 4 týdnech bolesti bránily mít radost ze života? (zakroužkujte jedno číslo)

Vůbec ne.....1
 Trochu.....2
 Mírně.....3
 Poměrně dost.....4
 Velmi silně.....5

EDSS škála

0	normální neurologický nález
1	minimální postižení jedné funkce
1,5	minimální postižení dvou funkcí
2	minimální disabilita (lehké postižení jedné z hodnocených funkcí)
2,5	minimální disabilita (lehké postižení dvou z hodnocených funkcí)
3	středně těžká disabilita (postižení dvou až pěti funkcí lehkého až středního stupně)
3,5	středně těžká disabilita (kombinace středního a lehkého postižení více funkcí)
4	těžší disabilita, nezávislost na pomoci druhé osoby
4,5	těžší disabilita, plná aktivita vyžaduje pomoc druhé osoby
5	výrazná disabilita, nutná pomoc druhé osoby
5,5	těžká disabilita, neschopnost zvládnout všechny běžné denní aktivity
6	při lokomoci nutnost jednostranného použití kompenzačních pomůcek
6,5	při lokomoci nutnost oboustranného použití kompenzačních pomůcek
7	mobilita hlavně s použitím vozíku, který nemocný sám obsluhuje
7,5	nemocný odkázán na vozík, nutná pomoc z a na vozík
8	nemocný je část dne odkázán na lůžko, možnost používání horních končetin
8,5	nemocný je většinu dne odkázán na lůžko, omezená možnost použití horních končetin
9	nemocný je odkázán na lůžko a na pomoc ostatních
9,5	úplná ztráta soběstačnosti
10	smrt v důsledku RS